

Travail du Laboratoire de Pharmacie

Sur une nouvelle méthode
de chloruration et bromuration
des acides oxybenzoïques

Préparation de quelques 'dérivés halogénés
à l'aide du mélange hydracide,
eau oxygénée

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 16 Mai 1927

PAR

Louis PINET

Né à PONT-DE-VAUX (Ain), le 19 Janvier 1904



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1927

SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE
DE CHLORURATION ET BROMURATION DES ACIDES OXYBENZOIQUES
PRÉPARATION DE QUELQUES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS
A L'AIDE DU MÉLANGE HYDRACIDE, EAU OXYGÉNÉE

Travail du Laboratoire de Pharmacie

Sur une nouvelle méthode
de chloruration et bromuration
des acides oxybenzoïques

Préparation de quelques dérivés halogénés
à l'aide du mélange hydracide,
eau oxygénée

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 16 Mai 1927

PAR

Louis PINET

Né à PONT-DE-VAUX (Ain), le 19 Janvier 1904



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	SAVY
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Fructiculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEULIER, président ; MOREL, assesseur

BARRAL et FLORENCE G., agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MES MAÎTRES LYONNAIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LEULIER

Professeur de pharmacie chimique et galénique
Chevalier de la Légion d'honneur

Hommage reconnaissant.

A M. LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de chimie organique
Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR BARRAL

Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR G. FLORENCE

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES PARENTS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE
DE CHLORURATION ET BROMURATION DES ACIDES OXYBENZOÏQUES
PRÉPARATION DE QUELQUES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS
A L'AIDE DU MÉLANGE HYDRACIDE, EAU OXYGÉNÉE

INTRODUCTION

C'est en 1860 que Lensen remarqua le phénomène suivant : L'eau oxygénée, réagissant sur l'acide chlorhydrique, produit du chlore et de l'acide hypochloreux, car la solution sulfurique d'indigo est décolorée par le mélange de ces deux composés, alors qu'elle ne l'est par aucun des deux pris séparément. Traités de même, les acides bromhydrique et iodhydrique sont décomposés, avec mise en liberté de brome et d'iode (1).

En 1923, M. le Professeur Leulier étudia avec plus de détails le mécanisme de cette réaction dont le chimiste précédent avait négligé le point de vue quantitatif (2).

Nous ne rappellerons ici que les conclusions de ses recherches :

« 1. — L'eau oxygénée diluée est capable de décomposer non seulement l'acide iodhydrique, mais aussi

(1) Lensen. *Journ. prakt. Ch. An.*, 1860, t. 81, p. 279.

(2) Leulier. *Thèse* Lyon, 1923.

les acides bromhydrique et chlorhydrique et cela avec des dégagements de chaleur variables suivant la concentration et, pour une même concentration, suivant la nature de l'hydracide.

2. — La réaction est totale quelle que soit la concentration pour le premier des hydracides cités. Pour les deux derniers, la dilution intervient en abaissant très rapidement le taux des halogènes libérés.

4. — Il est possible de chlorer ou de bromer certains composés organiques cycliques ou hétérocycliques par le mélange de l'hydracide en solution aqueuse et de l'eau oxygénée. »

Dans une première série de recherches, le Professeur A. Leulier a pu ainsi chlorer la phloroglucine, l'orthonitraniline, la paranitraniline, la paranitrodiméthylaniline, et l'antipyrine; et bromer, de même, l'acétylaniline, l'orthonitraniline, la paranitraniline, la paranitrodiméthylaniline, l'antipyrine et la phloroglucine.

Poursuivant l'application de cette méthode de préparation de dérivés halogénés, il a réussi à préparer ensuite : la chloroacétanilide, un dérivé dichloré de la métraniline, la dichloro 2-6 paranitraniline, la chlorodinitraniline, la chloroisatine, la chloroacétylorthotoluidine, la chloronitrotoluidine et la chlorophénacétine; et les dérivés monobromés de l'acétyltoluidine et de la nitrotoluidine 1-2-5 ⁽³⁾, puis, récemment, à bromer, les paranitrophénols ⁽⁴⁾.

Appliquant cette même méthode, nous avons pu,

(3) Leulier. *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 35, p. 1325, An. 1924.

(4) Leulier. *Bull. Soc. Chim.*, An. 1926, n° 1.

dans son laboratoire, opérer la chloruration et la bromuration des trois acides oxybenzoïques isomères, c'est ce qui fait l'objet de la première partie de ce travail.

Dans une seconde partie, nous avons groupé les résultats du titrage alcalimétrique, en présence de différents indicateurs, des dérivés obtenus, leur toxicité et la fluorescence de ces produits soumis à l'action de la lumière de Wood.

Afin d'éviter des redites, nous avons réuni dans un chapitre préliminaire quelques généralités sur le titre des divers réactifs utilisés et sur les techniques suivies, soit pour la préparation, soit pour le dosage de l'halogène des dérivés obtenus.

Avant de clore cet exposé, qu'il nous soit permis de remercier M. le Professeur Leulier pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant la durée de nos expériences ; nous le prions ici de vouloir bien accepter l'hommage de notre profonde reconnaissance.

Préliminaires

1. — Réactifs utilisés

A. *Eau oxygénée*. — Nous avons utilisé, soit l'eau oxygénée officinale, à 11 volumes environ, dont le titrage par le permanganate de potassium (méthode du Codex) indiquait une teneur de 3 gr. 40 d'H₂O² pour 100 cc., soit une eau oxygénée plus concentrée, dite Perhydrol, à 100 volumes, dont 100 cc. correspondaient à 30 gr. d'H₂O².

B. *Hydracides*. — L'acide chlorhydrique était de l'acide chlorhydrique officinal pur, qui, titré par alcalimétrie, donna une teneur de 43 gr. 43 d'HCl pour 100 cc.

L'acide bromhydrique à 65Bé, titré de même, renfermait 1 gr. 215 d'HBr par cc.

C. *Acides oxybenzoïques*. — Les acides ortho, méta et paraoxybenzoïques employés avaient les points de fusion respectifs suivants :

Ortho, F : 157° Méta, F : 200° Para, F : 210°
qui sont d'ailleurs ceux indiqués par les auteurs classiques (Richter, Beilstein).

Ces points de fusion, comme ceux des dérivés obte-

nus, furent pris par chauffage progressif au bloc de Maquenne. Nous avons dû opérer ainsi, de façon à ce que les points de fusion signalés par les différents auteurs et pris de cette manière, puissent être pour nous une indication utile.

Pour les composés volatils, la fusion instantanée fut utilisée. Ainsi que cela est indiqué plus loin, des différences assez notables peuvent exister entre les chiffres fournis par ces deux modes de détermination du point de fusion.

2. — Mode de préparation

Comme il a été reconnu qu'il n'était pas indispensable de produire le dégagement de chlore ou de brome au sein d'une solution des acides oxybenzoïques, nous nous sommes bornés à les mettre pulvérisés en suspension dans le mélange hydracide, eau oxygénée.

Pour la bromuration, l'acide bromhydrique fut introduit, en dernier lieu, dans la suspension d'acide oxybenzoïque dans l'eau oxygénée officinale.

Pour la chloruration, il en fut de même, sauf lorsque nous avons employé le perhydrol, qui fut, au contraire, versé par fractions dans la suspension chlorhydrique d'acide oxybenzoïque.

L'eau oxygénée fut généralement employée en excès par rapport à l'hydracide, dans le but de diluer le milieu réactionnel et éviter de la sorte des réactions trop exothermiques pouvant donner naissance à de moins beaux produits.

Bien que dans certains cas, la réaction soit presque instantanée, nous l'avons laissée se continuer 24 heures environ.

Le produit de la réaction, lavé à plusieurs reprises, pour enlever l'excès d'acidité, à l'aide d'eau distillée froide, fut toujours mis à sécher à l'air libre.

3. — Dosage de l'halogène

Dans les différents dérivés obtenus, nous avons dosé l'halogène par la méthode de Liebig et volumétrie, opérant toujours sur des prises d'essai préalablement desséchées à l'étuve, à 100°, jusqu'à poids constant.

La combustion au rouge clair pendant 1 heure 30, de la substance intimement mélangée à une partie de la chaux pure exempte d'halogène, fut conduite suivant la technique habituelle.

Le contenu du tube, versé dans un récipient contenant de l'eau distillée, fut attaqué, d'abord à l'aide d'acide nitrique dilué au 1/10°, ensuite par de l'acide nitrique pur, jusqu'à dissolution complète ; addition d'eau distillée jusqu'à 500 cc. et filtration.

L'halogène fut dosé volumétriquement à l'aide de sulfocyanure de potassium N/10, versé goutte à goutte dans 400 cc. de filtrat renfermant un excès d'azotate d'argent N/10. (20 ou 40 cc. selon la prise d'essai et 10 cc. de solution d'alun de fer comme indicateur.)

PREMIÈRE PARTIE

Préparation de quelques dérivés chlorés et bromés des différents acides oxybenzoïques à l'aide du mélange hydracide et eau oxygénée

1. — Acide orthoxybenzoïque ou salicylique

Etudiant la substitution de l'acide salicylique, Richter (t. 2, p. 365) indique que ce sont les dérivés 5 qui prennent le plus facilement naissance, puis les dérivés 3 et, par suite, que ce sont les dérivés disubstitués 3-5 dans lesquels les substituants se trouvent en position o. p. par rapport à l'OH phénolique, qui se forment le plus facilement.

A. CHLORURATION. — HUEBNER et BRENKEN (25) ont, les premiers, semble-t-il, obtenu l'acide 5 chloro-salicylique, en opérant la chloruration directe de

Les chiffres entre parenthèses situés après les noms d'auteurs se rapportent aux références de l'index bibliographique.

l'acide salicylique en solution sulfocarbonique, au moyen d'un courant de chlore sec. L'acide chloré cristallise de l'eau bouillante en petites aiguilles blanches, F : 172°5.

BEILSTEIN (6) a préparé le même dérivé, soit en partant de l'acide nitrosalicylique, soit par action du pentachlorure d'antimoine sur l'acide salicylique. Il indique un point de fusion légèrement plus bas que les auteurs précédents (F : 167°5).

LOESSNER (31) par le même procédé, mais avec plusieurs molécules de pentachlorure d'antimoine, obtint un mélange de dérivés mono et dichlorés qu'il sépara en utilisant l'insolubilité du dernier dans l'eau bouillante. Par refroidissement de sa solution alcoolique bouillante, il obtint des cristaux prismatiques d'acide dichloro 3-5 salicylique, F : 214°.

SMITH (47), en 1879, reprit la préparation de l'acide dichlorosalicylique indiquée par ROGERS en 1876 : chloruration directe de l'acide salicylique en solution acétique, purification par cristallisations répétées du sel de baryum avec libération de l'acide dichloré par l'acide chlorhydrique. Le produit pur, ainsi obtenu, fond à 224° et est soluble dans l'eau bouillante qui l'abandonne par refroidissement sous forme d'aiguilles blanches.

En collaboration avec M. MACCHAL, SMITH a étudié aussi l'acide chloro 5 salicylique, F : 172° et ces auteurs en ont préparé les sels de lithium, sodium et baryum.

VARNHOLT (50) a préparé l'acide 5 chlorosalicylique

en utilisant les réactions qui donnent naissance à l'acide salicylique par le procédé de KOLBE.

Cet auteur a traité dans un autoclave le p. chloro-phénol sodé par CO_2 qui est absorbé en quantité théorique avec dégagement de chaleur. L'isomérisation, second terme de la réaction, se produit par simple chauffage à 140° - 150° .

VARNHOLT donne de ce dérivé, la description suivante : Petites aiguilles blanches. F : 168° . Très soluble dans l'alcool, l'acide acétique, le chloroforme ; peu soluble dans l'eau froide. Sublimable sans altération, se volatilise avec la vapeur d'eau et donne, avec le perchlorure de fer, une coloration violette.

HECHT (20) a préparé les différents acides dichlorosalicyliques décrits avant lui :

L'acide de CAHOURS (chlore sur salicylate de potassium).

L'acide de ROGERS (chlore sur acide salicylique dissous dans l'acide acétique).

L'acide de SMITH (chlore sur acide salicylique dissous dans l'alcool).

L'acide de PAULI (chlore sur acide salicylique en présence de sulfure de carbone).

Il a constaté que l'acide obtenu dans ces différentes réactions est identique et fond à 214° .

La distillation en présence de chaux conduisant au dichloro 2-4 phénol, il en conclut à la position en 3-5 des atomes de chlore dans la molécule d'acide dichlorosalicylique.

ZINCKE et WALBAUM (53), opérant la chloruration en milieu acétique, obtinrent, comme seul dérivé, l'acide

dichloré 3-5 qu'un excès de chlore décompose avec départ de CO^2 .

PERATONER et CONDORELLI (42), partant du monochlorocrésol l'ont transformé en éther méthylique par l'iodure de méthyle et la potasse. L'éther méthylique, oxydé par le permanganate de potassium, donne l'acide 5 chlorométhylsalicylique, qui, réduit par l'acide iodhydrique, conduit à l'acide 5 chlorosalicylique (F : 171°-172°).

MARTINI (33), saponifiant par l'acide iodhydrique l'acide dichlorométhoxysalicylique, obtint l'acide dichlorosalicylique de LOESSNER.

TARUGI (48), par chloruration directe de l'acide salicylique en solution alcaline, obtint des aiguilles d'acide dichlorosalicylique fondant à 214°.

BILTZ et STEPF (10) ont obtenu l'acide 5 chlorosalicylique (F : 168°) en chauffant le nitrile correspondant à 200° avec de l'acide sulfurique aqueux. Ces auteurs ont préparé de même l'acide dichlorosalicylique (F : 219°).

LASSAR COHN et SCHUTZE (28), employant molécules égales de salicylate dipotassique et d'hypochlorite, obtinrent un mélange des deux dérivés, monochloré (F : 176°) et dichloré (F : 223°). Ces auteurs indiquent probablement par erreur la position du chlore en 5-6 (Cf. ULLMANN et KOPETSCHNI, *Bull. Soc. Chim.*, 1911).

MEHRING (36) a préparé l'acide dichloro salicylique suivant les indications de ZINCKE dans le but d'en préparer différents éthers.

DATTE et MITTER (16), faisant passer un courant de chlore à refus dans une solution aqueuse d'acide sul-

fosalicylique, ont obtenu l'acide dichloro 3-5 salicylique.

Enfin WEILL, TRAUN et MARCEL (51), étudiant la réduction des acides salicyliques substitués, citent l'acide chlorosalicylique : aiguilles blanches fusibles à 167°5.

a) *Essais de chloruration à l'aide du mélange acide chlorhydrique et eau oxygénée officinale*

Dans un premier essai de préparation du dérivé *monochloré*, nous avons mis en présence dans l'ordre ci-dessous :

Essai A..	{	Acide salicylique pulvérisé...	3 gr. 50
		Eau oxygénée officinale	15 cc.
		Acide chlorhydrique	15 cc.

D'autre part, dans l'intention de préparer le dérivé *dichloré* :

Essai B..	{	Acide salicylique pulvérisé...	3 gr. 50
		Eau oxygénée officinale	30 cc.
		Acide chlorhydrique	30 cc.

Les deux réactions furent comparables : Elévation assez notable de température dès la mise en préparation, formation de quelques amas cristallins contre les parois d'abord; épaissement progressif aboutissant, après 24 heures, à une prise en masse totale.

Après lavage pour enlever l'excès d'acidité, le précipité fut mis à sécher à l'air libre.

L'essai A nous avait donné 2 gr. 30 de produit;

l'essai B, 2 gr. 80, soit des rendements de 56 % et 66 %, calculés en dérivé monochloré.

Après recristallisation de l'eau bouillante, où le produit est très soluble, nous avons obtenu une masse composée d'aiguilles blanches, souples et soyeuses, fondant au bloc, par chauffage progressif ou par fusion instantanée, à 172°, chiffre indiqué par les différents auteurs pour le dérivé 5 chlorosalicylique.

Voici les résultats du dosage de chlore dans le produit provenant de l'essai B, produit que le point de fusion et le titrage alcalimétrique identifiaient d'ailleurs complètement à celui provenant de l'essai A :

Dosage du chlore :

Matière	0,227
NO ³ Ag N/10 absorbé ..	13 cc.
Cl % calculé	20,57 pour C ⁶ H ³ Cl. COOH. OH
— trouvé	20,33

b) Chloruration de l'acide salicylique à l'aide du perhydrol et de l'acide chlorhydrique

Le perhydrol fut substitué à l'eau oxygénée officielle dans le but d'obtenir le dérivé dichloré.

Un premier essai, mettant en œuvre les quantités de réactifs nécessaires, nous a donné le dérivé monochloré seul.

Un second essai :

Acide salicylique.....	3 gr. 50
Acide chlorhydrique ...	40 cc. (théorique : 4 cc. 5)
Perhydrol	10 cc. (théorique : 2 cc. 6)

nous a donné 4 gr. 10 de produit brut, dont le point de fusion manquait de netteté.

La purification par l'eau bouillante sépara :

A) 1 gr. 80 de dérivé monochloré par cristallisation de la solution aqueuse bouillante.

B) 0 gr. 90 d'un produit non dissous, fondant vers 215°-217°. Ce point de fusion étant celui du dérivé dichloré 3-5, nous avons procédé au dosage de chlore suivant :

Dosage du chlore :

Matière	0,328
NO ³ Ag N/10	29 cc.
Cl % calculé	34,29 pour C ⁶ H ² Cl ₂ . COOH. OH
— trouvé	31,38

Ce pourcentage de chlore, un peu faible, indique que nous avons bien obtenu le dérivé dichloré mais que la purification de l'avait pas totalement débarrassé du monochloré formé en même temps que lui.

A une nouvelle purification de cette partie B du produit brut insoluble dans l'eau bouillante, nous avons préféré augmenter encore les quantités d'acide chlorhydrique et de perhydrol, dans le but de n'obtenir, si possible, que le dérivé dichloré.

Pour cela, dans une suspension de 3 gr. 50 d'acide salicylique dans 60 cc. d'acide chlorhydrique, nous avons versé 12 cc. de perhydrol, par fractions de 1 cc., de 5 en 5 minutes.

L'introduction des 3 derniers centimètres cubes détermina un violent dégagement de chlore. Il fut alors versé 100 cc. d'eau et nous avons maintenu le contact avec agitation pendant une heure.

Nous avons alors recueilli 4 gr. de produit fondant à 219° par chauffage progressif ou par fusion instantanée, soit un rendement de 80 % environ calculé en dérivé dichloré.

Le dosage de chlore suivant montra que, cette fois, seul le dérivé dichloré avait été obtenu :

Dosage du chlore :

Matière	0,295
NO ³ Ag N/10	28 cc. 1
Cl % calculé	34,29 pour C ⁶ H ² Cl ² . COOH. OH
— trouvé	33,81

Un excès de réactifs nous avait donc permis de préparer avec un rendement de 80 % l'acide dichlorosalicylique pur de premier jet.

B. BROMURATION. -- Comme pour les dérivés chlorés, les dérivés 5 monobromé et 3-5 dibromé sont signalés par d'assez nombreux auteurs.

HENRY (21), traitant à une douce chaleur l'acide salicylique par le pentabromure de phosphore, obtint un mélange d'acide et d'anhydride monobromosalicylique, ce dernier engendrant d'ailleurs l'acide, lorsque l'on traite sa solution alcaline par l'acide chlorhydrique.

Il semble l'avoir décrit le premier : Fines aiguilles F : 164°-165°. Sublimable dès 150°.

HUEBNER et HEINZERLING (26) l'ont obtenu après HENRY, de deux manières différentes : soit en partant de l'acide amidé correspondant, soit en ajoutant l'acide salicylique pulvérisé à une solution sulfocarbonique de brome.

LELLMANN et GROTHMANN (29) ont pu obtenir l'acide dibromo 3-5 salicylique par action de l'acide bromhydrique concentré sur l'acide bromo 3 diazo 5 salicylique, mais ils indiquent qu'il est préférable de faire agir le brome sur une solution acétique étendue d'acide salicylique.

Ils le décrivent ainsi : Longues aiguilles incolores, F : 223°, très peu solubles dans l'eau bouillante.

FREER (17), saponifiant le dibromosalicylate d'éthyle, obtint un produit fondant à 225°, identique à l'acide préparé par les auteurs précédents.

ROBERTSON (45) indique comme procédé de bromation avantageux de l'acide salicylique l'addition de brome à une solution acétique de cet acide additionnée d'iode. Les deux dérivés mono et dibromés formés dans cette réaction sont ensuite séparés en utilisant la moins grande solubilité du second dans l'acide acétique.

PURGOTTI et MONTI (44), par saponification du bromosalol (F : 112°), ont obtenu l'acide 5 monobromosalicylique (F : 165°).

DAHNER (15) est parti de l'acide dibromosalicylique pour préparer le 6 nitro 2-4 dibromophénol.

HEWITT, KENNER et SILK (22) ont opéré la bromuration de l'acide salicylique dans un mélange d'acides sulfurique et acétique.

LASSAR COHN et SCHUTZE (28), faisant réagir à molécules égales l'hypobromite de soude sur le salicylate disodique, obtiennent un mélange d'acides monobromo (F : 161°) et dibromo salicyliques (F : 227°) qu'ils séparent par cristallisation fractionnée,

Ils fixent la position du brome en 6 et 5-6.

Plus tard, ULLMANN et KOPETSCHNI (49), obtenant par action subséquente de l'hypobromite de soude, le tribromo 2-4-6, phénol, prouvent que c'est en position 5 et 3-5 qu'est en réalité substitué le brome.

ROBITSEK (46) a préparé différents éthers et l'anilide (F : 139°-140°) de l'acide dibromé.

PETERS et SIMONIS (43) l'ont obtenu par oxydation manganique de la tribromo 1-3-5 méthylcoumarine. Ils indiquent F : 223°.

WEILL, TRAUN et MARCEL (51) citent les deux dérivés dans leurs travaux de réduction des différents acides salicyliques substitués.

Enfin BULLMANN et RIMBERT (11) indiquent, eux aussi, F : 223°-224° pour le dérivé dibromé.

***Essais de bromuration de l'acide salicylique
à l'aide du mélange acide bromhydrique,
eau oxygénée***

Différents essais nous ont donné un mélange des deux dérivés mono et dibromés que nous avons facilement séparés par l'eau bouillante qui dissout le monobromé pour le laisser cristalliser ensuite par refroidissement, tandis que le dérivé dibromé, insoluble, se rassemble au fond du récipient en un liquide coloré, d'apparence huileuse.

Lorsqu'il n'est plus en contact avec la solution bouillante du dérivé monobromé, ce liquide se transforme en une masse dure, compacte, très soluble dans l'alcool chaud ; l'addition d'eau l'en précipite

sous forme d'une masse floconneuse blanche, composée de fines aiguilles.

a) *Dérivé monobromé.* — Un premier essai fait exceptionnellement avec de l'acide bromhydrique à 40Bé : 25 cc. dans 200 cc. d'eau oxygénée renfermant 14 gr. d'acide salicylique, nous a donné 24 gr. 60 de produit brut, mélange des deux dérivés mono et dibromés.

L'essai suivant nous donna les meilleurs résultats :

Dans une suspension de 14 gr. d'acide salicylique dans 250 cc. d'eau oxygénée à 11 volumes, nous avons versé 10 cc. d'acide bromhydrique à 65Bé, excès capable de libérer environ 50 % de brome en plus que n'en exige le calcul. Nous avons opéré ainsi dans le but d'augmenter le rendement en dérivé monobromé, ayant, comme les différents auteurs, constaté qu'il était impossible de n'obtenir que ce dérivé, une certaine quantité de dibromé se formant toujours simultanément.

Après 24 heures, 21 gr. de produit blanc, bien cristallisé (F : 140°), furent recueillis.

Le point de fusion ne permettant pas de l'identifier avec un dérivé connu, il y fut dosé le brome.

Dosage du brome :

Matière	0,189
NO ³ Ag N/10	9 cc. 3
Br % calculé	36,83 pour C ⁶ H ³ Br, COOH, OH
— trouvé	40,74

Une petite quantité de dérivé dibromé fut, à la suite de ce dosage, séparée du produit brut à l'aide de l'eau bouillante.

Par refroidissement de sa solution aqueuse bouillante, nous avons obtenu le dérivé monobromé à l'état pur, ainsi que le prouve le dosage de brome suivant :

Dosage du brome :

Matière	0,245
NO ³ Ag N/10	11 cc. 2
Br % calculé	36,83 pour C ⁶ H ³ Br. COOH. OH
— trouvé	36,73

Cette purification a l'inconvénient d'abaisser à 50 % le rendement en dérivé monobromé pur, l'eau de purification devenant une solution saturée de ce dérivé, dont on peut d'ailleurs l'enlever par l'éther où il est très soluble, ce solvant l'abandonnant ensuite par évaporation spontanée.

Le point de fusion, pris au bloc de Maquenne, soit par fusion brusque, soit par chauffage progressif, est F : 155°, légèrement inférieur à celui indiqué par d'autres auteurs.

b) *Dérivé dibromé.* — Dans différents essais, utilisant des quantités de réactifs voisines des quantités théoriques, nous avons obtenu des mélanges renfermant des proportions variables des deux dérivés mono et dibromés.

Dans un dernier essai, nous avons opéré un peu différemment et cherché à saturer le brome libéré par un excès de réactifs à l'aide d'une quantité d'acide salicylique juste suffisante.

Dans 400 cc. d'eau oxygénée tenant en suspension 7 gr. d'acide salicylique, nous avons versé 30 cc.

d'acide bromhydrique, ce qui détermina un dégagement de brome que nous avons absorbé à l'aide de 3 gr. 50 d'acide salicylique introduit petit à petit, jusqu'à décoloration. Cependant, il est de toute évidence que ces quantités d'acide salicylique sont insuffisantes pour absorber totalement les quantités d'halogène libérables par de telles proportions de réactifs, aussi la liqueur se colore-t-elle, par la suite, en jaune ; mais ceci n'a pas d'importance, puisque notre seule intention était d'améliorer le rendement.

Le produit brut ayant retenu de l'eau pesait 24 gr., chiffre supérieur au rendement théorique (21 gr.).

La précipitation par l'eau de la solution alcoolique chaude donna 19 gr. de produit pur, fondant à 228°.

En vue d'y doser le brome, nous en avons mis une certaine quantité à l'étuve; le produit y brunit et devint pâteux, empêchant la pesée de la prise d'essai que nous avons faite sur un échantillon soumis pendant une journée au vide sulfurique qui ne l'altère pas.

Dosage du brome :

Matière	0,385
NO ³ Ag N/10	21 cc.
Br % calculé	54,05 pour C ⁶ H ² Br ² , COOH. OH
— trouvé	54,56

L'essai précédent nous avait ainsi donné, pur de premier jet, avec un rendement quantitatif, l'acide dibromosalicylique.

2. — Acide métaoxybenzoïque

A. CHLORURATION. — Lorsque l'on fait l'histoire de la chloruration de l'acide métaoxybenzoïque, on s'aperçoit vite de la difficulté qui existe à opérer cette chloruration. Des insuccès sont signalés par des auteurs qui ont réussi cependant la chloruration des deux isomères ortho et para; ceux qui ont réussi, ont dû employer généralement des méthodes indirectes et n'ont souvent obtenu les dérivés cherchés qu'avec des rendements peu satisfaisants.

Les dérivés mono, di et trichlorés sont signalés, avec, pour le premier, deux isomères possibles, le chlore pouvant remplacer l'atome d'hydrogène se trouvant en position 4 ou 6.

MERCK (37) prit un brevet de préparation de l'acide 4 chlorométaoxybenzoïque, basée sur l'action du chlore ou du chlorure de soufre sur l'acide métaoxybenzoïque.

BEYER (8) a obtenu le même dérivé en partant de l'acide chloronitrooxybenzoïque qu'il a réduit, diazoté et décomposé à l'ébullition en présence de cuivre et de chlorure de cuivre (Sandmeyer).

PERATONER et CONDORELLI (42), ont obtenu l'acide 6 chlorométaoxybenzoïque par déméthylation à l'aide de l'acide iodhydrique de l'acide 6 chloro 3 méthoxybenzoïque.

Ce même dérivé a été obtenu plus tard par MAZZARA (34) en faisant agir le chlorure de sulfuryle sur le m. oxybenzoate d'éthyle.

Enfin MINAEFF et RIPPert (38) ont indiqué deux

préparations, soit par chloruration du m. crésol avec oxydation manganique ultérieure, soit en partant de l'acide anthranilique qui, par un traitement compliqué, donne le dérivé cherché avec un rendement de 10 % seulement.

L'acide dichloro 2-6 métaoxybenzoïque a été obtenu par MAZZARA et BERTOZZI (35) en traitant l'éther chloroxybenzoïque par le chlorure de sulfuryle et saponifiant par la potasse.

L'action directe du chlore soit sur l'acide métaoxybenzoïque en solution acétique (ZINCKE et WALBAUM (53), soit sur l'acide trisulfo 2-4-6 métaoxybenzoïque en solution aqueuse (DATTE et MITTER (16), conduit à l'acide trichloro 2-4-6 métaoxybenzoïque.

Employant toujours le même acide chlorhydrique, nous avons, dans nos essais de chloruration de l'acide métaoxybenzoïque, employé successivement l'eau oxygénée officinale, puis le perhydrol.

a) *Essais de chloruration à l'aide du mélange
acide chlorhydrique et eau oxygénée*

Dans les essais 1 et 2 suivants, nous avons en vue l'obtention des dérivés *mono* et *dichlorés*, en employant les quantités de réactifs capables de libérer et au delà, les quantités de chlore calculées ; l'excès d'un des deux éléments étant introduit dans le but de diluer le milieu.

	Essai 1	Essai 2
Acide métaoxybenzoïque	3 gr. 50	3 gr. 50
Eau oxygénée officinale	15 cc.	30 cc.
Acide chlorhydrique	15 cc.	30 cc.

Pour ces deux essais, nous avons constaté une légère élévation de température, un dégagement de chlore plus abondant dans le second cas, mais nous n'avons pas vu la réaction s'amorcer comme nous l'avions observé pour la chloruration des acides ortho et paraoxybenzoïques.

Le lendemain, une masse amorphe tapissait le fond des récipients ayant servi à ces deux essais.

Le point de fusion F : 200° de cette poudre, lavée et séchée, nous indiquant que nous avions affaire à l'acide dont nous étions partis, nous avons procédé à un essai de préparation du dérivé *trichloré*, en faisant réagir sur 1 gr. 40 d'acide métaoxybenzoïque en suspension dans 30 cc. d'eau oxygénée, 5 cc. d'acide chlorhydrique par fractions de 1 cc. à plusieurs heures d'intervalle. Ces additions de réactifs eurent pour effet de déterminer un lent dégagement gazeux, mais sans attaque toutefois de l'acide métaoxybenzoïque introduit, même après plusieurs jours de contact.

**b) *Essais de chloruration à l'aide du mélange
acide chlorhydrique et perhydrol***

N'ayant pas réussi à chlorer l'acide métaoxybenzoïque à l'aide du mélange acide chlorhydrique et eau oxygénée, nous avons, dans une seconde série d'essais, employé une eau oxygénée plus concentrée, dite perhydrol à 100 volumes.

Un essai d'obtention du dérivé *monochloré*, par addition de 2 cc. de perhydrol à une suspension de 3 gr. 50 d'acide métaoxybenzoïque dans 10 cc. d'acide

chlorhydrique, nous a donné, après une réaction qui, bien que très exothermique, fut moins vive et ne donna pas lieu à une prise en masse comme cela se produisit dans les essais correspondants pratiqués avec les acides ortho et paraoxybenzoïques, 1 gr. 75 d'un produit gris sale, que le point de fusion F : 200° identifiait à l'acide dont nous étions partis.

Un résultat à peu près analogue fut obtenu dans l'essai de préparation du dérivé *dichloré* par action de 1 cc. 6 de perhydrol sur une suspension de 1 gr. 40 d'acide métaoxybenzoïque dans 8 cc. d'acide chlorhydrique.

Les proportions de réactifs suivantes :

Acide métaoxybenzoïque	1 gr. 40
Acide chlorhydrique	12 cc.
Perhydrol	3 cc.

ont conduit à l'obtention d'un produit complexe, où, à côté de particules incolores, cristallines, d'aspect micacé, existait une masse amorphe, colorée en rose.

N'ayant pas réussi, après plusieurs essais de purification à l'aide de l'eau bouillante, à séparer ces deux produits d'aspect différent, en raison de leur trop grande et trop voisine solubilité dans ce solvant, c'est alors que nous avons, dans un dernier essai, considérablement augmenté les quantités de réactifs dans les proportions suivantes :

Acide métaoxybenzoïque	1 gr. 75
Acide chlorhydrique	30 cc.
Perhydrol	8 cc.

La réaction fut assez vive, un dégagement relativement abondant de chlore se produisit, il y eut épaissement marqué et assez forte élévation de température.

Après 24 heures de contact, il fut recueilli 2 gr. 35 d'un produit dont le point de fusion, pour une partie au moins de ce produit, étant F : 143°, semblait indiquer que nous avons affaire à un mélange de dérivés chlorés.

C'est ce que prouve le dosage de chlore ci-après :

Dosage du chlore :

Matière	0 gr. 322
NO ³ Ag N/10	33 cc. 3
Cl % calculé	44,09 pour C ⁶ HCl ³ .COOH.OH
— trouvé	36,70

Ce taux de chlore étant intermédiaire entre celui calculé pour le dérivé dichloré (34 %) et le dérivé trichloré (44 %), nous avons voulu purifier le produit par l'eau bouillante.

Le refroidissement de la solution chaude n'abandonna qu'une faible quantité d'un produit bien cristallisé, à peine coloré, d'aspect homogène et fondant à 146°.

Le dosage de chlore donna alors le résultat suivant :

Dosage du chlore :

Matière	0 gr. 289
NO ³ Ag N/10	30 cc. 3
Cl % calculé	44,09 pour C ⁶ HCl ³ .COOH.OH
— trouvé	37,2

soit un taux de chlore sensiblement identique à celui

trouvé dans le précédent dosage. Il est vraisemblable de penser que c'est un mélange de dérivés di et trihalogénés que nous avons obtenu, mélange où le dérivé dichloré est prédominant.

Ainsi, l'absence d'un solvant capable de séparer facilement les dérivés obtenus dans la réaction, nous a interdit l'obtention d'un de ces dérivés, le trichloré, par exemple, à l'état pur.

B. BROMURATION. — Comme pour les dérivés chlorés correspondants, les acides mono, di et trisubstitués sont signalés, avec, pour le premier, les deux isomères 4 et 6.

L'acide tribromométaoxybenzoïque, en particulier, a fait l'objet d'intéressants travaux poursuivis par WERNER (52), dans le laboratoire de Grimaux, à l'école polytechnique.

Faisant agir sur une molécule d'acide métaoxybenzoïque une solution renfermant rigoureusement 3 molécules de brome (3 Br^2), il semble avoir obtenu le premier l'acide tribromo 2-4-6 métaoxybenzoïque.

Les propriétés qu'il attribua à ce composé sont les suivantes : Aiguilles incolores fusibles à 146° - 147° après dessiccation à 100° . Soluble dans l'alcool, l'éther.

L'acide métaoxybenzoïque étant le seul des trois acides oxybenzoïques à posséder les positions 2-4-6 libres est, par là même, le seul des trois acides à pouvoir donner des dérivés trisubstitués ; les deux autres isomères, dans les mêmes conditions, donnant naissance à du tribromophénol par décarboxylation.

MERCK (37) prit, en 1892, un brevet de préparation

de l'acide 4 bromométaoxybenzoïque, basée sur l'action du brome en présence de bromure de fer.

HERZIG (23), opérant la bromuration en milieu acétique, obtint le dérivé trisubstitué avec un très bon rendement.

KRAUSE (27), signalant plus tard le même dérivé, en donne quelques solubilités.

COPPADORO (14), opérant la bromuration en milieu acétique, obtint les trois dérivés : monobromé en position 6, dibromé, en 4-6, et, dans les eaux mères de cette préparation, le tribromé en 2-4-6.

ROBERTSON (45), plus tard, chauffant l'acide métaoxybenzoïque en solution acétique avec 3 Br², obtint un mélange des deux acides di et tribromés.

Enfin BEYER (8), par la méthode qui lui avait donné l'acide chloro 6 métaoxybenzoïque, obtint, en partant de l'acide nitré correspondant, l'acide 6 bromométaoxybenzoïque.

Un premier essai d'obtention du dérivé *monobromé* a porté sur les quantités de réactifs suivantes :

Acide métaoxybenzoïque	7 gr.
Eau oxygénée à 15 volumes . .	160 cc.
Acide bromhydrique à 65 ^{Be} . .	3 cc. 3

Après 24 heures, la réaction n'est pas amorcée ; il n'y a pas de dégagement de brome et le liquide surnageant est sensiblement incolore.

Au bout de 48 heures, il fut ajouté 0 cc. 5 d'acide bromhydrique, mais sans résultat.

Le liquide surnageant, qui aurait pu être une solution de dérivé bromé, fut épuisé par l'éther et le rési-

du éthéré soumis à l'évaporation. Cette opération laissa un résidu liquide, jaune, d'apparence huileuse, qui prit peu à peu une consistance de plus en plus gommeuse, masse dont il fut impossible d'extraire un composé cristallisé.

Espérant obtenir le dérivé *dibromé*, nous avons fait agir sur 7 gr. d'acide pulvérisé, 7 cc. d'acide bromhydrique (théorique : 6 cc. 6) et 300 cc. d'eau oxygénée (théorique : 50 cc.).

Après 15 heures de contact, un liquide incolore recouvre une abondante cristallisation d'aiguilles blanches. On ne perçoit pas l'odeur de brome.

Le précipité recueilli, lavé à plusieurs reprises à l'eau froide et séché à l'air libre, pesait 4 gr. 40, soit un rendement de 23 %, calculé en dérivé tribromé.

C'est, en effet, le dérivé *tribromé* que nous avons obtenu dans cet essai.

Le point de fusion est : F : 146° par chauffage progressif, au bloc de Maquenne ; par fusion instantanée on constate F : 121°.

Il donne, à l'analyse, les résultats suivants :

1° *Dosage de l'eau :*

Matière	0 gr. 331
Perte à 100°	0 gr. 009
c. a. d. H ₂ O % trouvé	2,71
— calculé.	2,34 pour C ⁶ HBr ³ , COOH. OH. 1/2H ₂ O

2° *Dosage du brome :*

Matière	0 gr. 386
NO ³ Ag N/10	30 cc. 3
Br % trouvé	62,84
— calculé	64,00 pour C ⁶ HBr ³ , COOH. OH

Cet essai de dibromé nous ayant donné le tribromé, nous avons pensé en améliorer le rendement en augmentant la quantité d'acide bromhydrique.

Nous avons, par exemple, mis en œuvre 7 gr. d'acide métaoxybenzoïque, 12 cc. d'acide bromhydrique (théorique : 10 cc.) et 300 cc. d'eau oxygénée. Nous avons recueilli 7 gr. 65 de produit (soit un rendement de 40 %), pur, fondant à 146-147°, cristallisé en belles aiguilles incolores.

A l'analyse, nous avons trouvé :

1° *Dosage de l'eau :*

Matière	0 gr. 662
Perte à 100°	0 gr. 017
c. a. d. H ₂ O % trouvé	2,51
— calculé.	2,34 pour C ⁶ HBr ³ , COOH. OH, 1/2H ₂ O

2 *Dosage du brome :*

Matière	0 gr. 20
NO ³ Ag N/10	16 cc.
Br % trouvé	64,00
— calculé	64,00 pour C ⁶ HBr ³ , COOH. OH

Après quelques tâtonnements, nous nous sommes arrêtés au mode opératoire suivant, qui donne, avec un rendement de 63 %, le produit pur de premier jet :

Dans un erlenmeyer, introduire 7 gr. d'acide métaoxybenzoïque pulvérisé, puis ajouter 15 cc. d'acide bromhydrique et enfin 300 cc. d'eau oxygénée officinale.

Laisser réagir une quinzaine d'heures.

Un plus grand excès d'acide bromhydrique (24 cc. au lieu de 10 cc.) abaissa à 23 % le rendement et fut cause d'un dégagement de brome inutile.

En terminant, nous signalons que, contrairement à l'acide métaoxybenzoïque qui se colore en violet par le Perchlorure de Fer et contrairement à ce qu'ont prétendu certains auteurs, l'acide tribromé ne donne aucune coloration lorsqu'on fait agir sur lui ce réactif.

3. — Acide paraoxybenzoïque

A. CHLORURATION. — Les deux dérivés que nous avons obtenus : l'acide 3 chloroparaoxybenzoïque et l'acide 3-5 dichloro paraoxybenzoïque ont déjà été préparés par d'autres méthodes.

LOESSNER (31) chauffant à 70° une molécule d'acide paraoxybenzoïque avec deux molécules de pentachlorure d'antimoine obtint le dérivé monochloré. Employant une quantité double de pentachlorure d'antimoine et chauffant plus longtemps, il obtint le dérivé dichloré.

Il donne de ces deux composés la description suivante : L'acide monochloré cristallise en petites aiguilles, peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau bouillante, l'alcool, l'éther. (F : 169°-170°). L'acide dichloré, facilement sublimable, fond à 255°-256°.

HASSE (19), après lui, appliquant au chlorophénol la réaction de Tiemann et Reimer, à savoir : formation d'acides o. et p. oxybenzoïques par action du tétrachlorure de carbone sur le phénol en solution alcoolique alcaline, réaction analogue à celle du chloroforme, s'exerçant par suite de CO² naissant, prépara le dérivé monochloré, en traitant le parachlorophénol en milieu alcoolique par la potasse et le tétrachlorure de carbone.

CLAUS et RIEMANN (12) oxydant le dichloroparacrésol par l'acide chromique en solution acétique obtinrent un acide dichloroparaoxybenzoïque fondant à 156°.

ZINCKE et WALBAUM (53) opérant la chloruration directe de l'acide paraoxybenzoïque en solution acétique, ont obtenu l'acide dichloré décrit par LOESSNER.

LOESSNER et ZINCKE (32) ont aussi préparé ce dérivé par action de CO^2 sur le dichloro 2-6 phénate de potassium.

Dr HEYDEN (24) prit en 1892 le brevet allemand 69116 pour la préparation des deux dérivés : de l'acide monochloré par action du chlorate de potasse dans une solution acétochlorhydrique d'acide paraoxybenzoïque, la réaction se faisant à 90° , le rendement est presque théorique et le produit obtenu fond à 169° ; de l'acide dichloré, par action directe du chlore sur une solution acétique d'acide paraoxybenzoïque.

AUWERS (2) obtint l'acide monochloré par la réaction de Sandmeyer sur l'acide 3 aminoparaoxybenzoïque.

TARUGI (48), par chloruration directe de l'acide paraoxybenzoïque en solution alcaline a obtenu l'acide dichloré sublimable vers 250° - 260° et fondant à 256° .

BERTOZZI (7), chauffant vers 130° - 140° l'acide 3-5 dichloroanisique avec de l'acide iodhydrique à 45 % a obtenu l'acide dichloro 3-5 paraoxybenzoïque et il indique F : 265° .

BILTZ (9) a préparé l'acide 3 monochloré en partant de l'aldéhyde correspondante.

Récemment, DATTE et MITTER (16) ont obtenu l'acide dichloré par passage de chlore à refus dans une solution aqueuse d'acide sulfo 3 paraoxybenzoïque.

a) *Essais de chloruration à l'aide du mélange acide chlorhydrique, eau oxygénée officinale*

Dans un premier essai, nous avons mis en contact les quantités de réactifs suivantes :

Acide paraoxybenzoïque	3 gr. 50
Eau oxygénée à 11 volumes..	15 cc.
Acide chlorhydrique	15 cc.

La réaction est légèrement exothermique, l'épaississement progressif aboutit finalement à une prise en masse totale.

Le précipité cristallin retenu dans les conditions habituelles pesait 2 gr. soit un rendement de 45 % calculé en dérivé *monochloré*.

Ce produit brùt fondant au bloc par chauffage progressif à 161°-163° fut purifié par recristallisation de l'eau bouillante, d'où un produit purifié fondant à 164° dans lequel nous avons procédé au dosage de chlore suivant :

Dosage du Chlore :

Matière	0 gr. 181
NO ³ Ag N/10	10 c/c. 2
Cl % calculé	20,57 pour C ⁶ H ³ Cl, COOH. OH
— trouvé	20,00

Ayant remarqué qu'une grande partie du produit brut avait été dissoute par les lavages répétés à l'eau froide, pratiqués lors du premier essai, nous avons, dans deux autres essais, utilisant les mêmes quantités de réactifs et opérant dans les mêmes conditions, en diminuant seulement le nombre des lavages, obtenu 2 gr. 50 puis 3 gr. 75 d'acide chloroparaoxybenzoïque

pur, ce qui élève le rendement à 60 % et 90% du rendement théorique (1).

Dans l'espoir de préparer le dérivé *dichloré*, nous avons fait agir sur une même quantité d'acide para-oxybenzoïque des quantités doubles de réactifs.

La réaction fut en tous points comparable à la précédente.

Après 24 heures, nous avons recueilli 3 gr. 20 d'un produit brut fondant vers 168°.

Un essai de purification par l'eau bouillante n'ayant pas donné le résultats satisfaisants, nous avons alors employé une eau oxygénée plus concentrée, dite perhydrol.

b) *Chloruration à l'aide du mélange acide chlorhydrique et perhydrol*

Dans un premier essai, nous avons fait réagir 2 cc. de perhydrol sur une suspension de 3 gr. 50 d'acide paraoxybenzoïque dans 10 cc. d'acide chlorhydrique. La réaction presque instantanée nous a donné 3 gr. 60 de dérivé *monochloré* fondant à 164° soit un rendement de 81 %.

Nous avons ensuite fait réagir sur une même quantité d'acide paraoxybenzoïque des quantités doubles d'acide chlorhydrique (20 cc.) et de perhydrol (4 cc.). Nous avons encore obtenu le même dérivé avec le même rendement que précédemment.

(1) Cette remarque s'applique d'ailleurs aux autres dérivés de l'acide paraoxybenzoïque qui semblent être les plus solubles de ceux obtenus en partant des divers acides oxybenzoïques isomères,

Nous avons d'ailleurs procédé au dosage de chlore suivant :

Dosage du Chlore :

Matière	0 gr. 283
NO ³ Ag N/10	16 cc. 2
Cl % calculé	20,57 pour C ⁶ H ³ Cl, COOH, OH
— trouvé	20,31

Dans un dernier essai, nous avons sensiblement doublé ces quantités de réactifs, théoriquement suffisantes à la formation de l'acide *dichloré*, et fait alors agir sur 3 gr. 50 d'acide paraoxybenzoïque, le mélange de 40 cc. d'acide chlorhydrique et de 10 cc. de perhydrol, le tout dans 20 cc. d'eau, de façon à éviter une réaction trop exothermique.

Cette fois, nous avons recueilli 4 gr. 10 de produit brut, soit un rendement de 80 % calculé en dérivé dichloré.

L'eau bouillante sépara l'acide dichloré pur, d'une petite quantité de dérivé monochloré, celui-ci y étant beaucoup plus soluble que celui-là.

L'acide dichloré pur, dissous dans l'alcool chaud, en fut ensuite précipité par l'eau, sous forme d'une masse cristalline à peu près blanche, fondant à 265°.

Ce point de fusion correspondant à celui indiqué plus haut par les différents auteurs comme étant celui de l'acide dichloré, nous avons dosé le chlore dans ce produit :

Dosage du Chlore :

Matière	0 gr. 285
NO ³ Ag N/10	27 cc. 2
Cl % calculé	34,29 pour C ⁶ H ² Cl ² , COOH. OH
— trouvé	33,84

B. BROMURATION. — A notre connaissance, seuls les deux acides monobromo 3 et dibromo 3-5 para-oxybenzoïques sont signalés par quelques auteurs.

BALBIANO (4), distillant un mélange à parties égales de dibromoanisate de sodium et de chaux, obtint, d'une part une matière butyreuse, passant à la distillation, et qui lui donna ultérieurement l'éther méthylique de l'acide dibromoanisique, et d'autre part, un résidu charbonneux.

Ce résidu, traité par l'eau bouillante, donna après concentration de la solution additionnée d'acide chlorhydrique, un précipité de flocons blancs, qui, purifié par cristallisation dans l'alcool à 60°, fournit à l'auteur l'acide dibromo 3-5 paraoxybenzoïque.

Il en indique comme point de fusion F : 266°-268° (en se décomposant).

ALESSI (1), obtint ce même composé, en traitant par l'acide iodhydrique bouillant l'acide anisique dibromé. De ce mode de formation, il déduisit la position en ortho des atomes de brome par rapport à OH.

Docteur HAHLE (18) prit un brevet allemand de préparation des deux dérivés, mono et dibromés, basée sur la bromuration directe de l'acide para-oxybenzoïque en solution acétique (dérivé monosubstitué) ou alcaline (dérivé disubstitué).

PAAL (40), par oxydation manganique de la métabromoparaoxybenzaldéhyde en solution alcaline a obtenu le dérivé monobromé dont il donne la description suivante : Aiguilles blanches fusibles à 148°, facilement solubles dans la plupart des véhicules.

En collaboration avec KROMSCHRODER (41), et par le même procédé, mais avec, comme point de départ, la métadibromoparaoxybenzaldéhyde, ce même auteur a obtenu l'acide dibromoparaoxybenzoïque qu'il fit cristalliser de sa solution dans l'alcool étendu et chaud, en aiguilles fusibles à 268°.

ROBERTSON (45) opérant la bromuration directe de l'acide paraoxybenzoïque, en obtint le dérivé monobromé. Par action du brome en présence d'iode sur l'acide paraoxybenzoïque en solution alcoolique, il a réussi à préparer avec un rendement de 80 % l'acide dibromé fondant à 267°-268°.

Enfin COMMANDUCCI et MARCELLO (13), par action des vapeurs de brome sec sur l'acide paraoxybenzoïque, ont obtenu l'acide monobromé pour lequel ils indiquent un point de fusion supérieur à celui indiqué par Paal : F : 155°.

Cet acide monobromé fut ultérieurement transformé par ces auteurs, à l'aide du brome sec, en acide dibromé fondant à 264°.

Essais de bromuration à l'aide du mélange acide bromhydrique et eau oxygénée

Dans un premier essai nous avons fait réagir sur 7 grs d'acide paraoxybenzoïque en suspension dans 160 cc. d'eau oxygénée (exceptionnellement à 15 volumes), 3 cc. 3 d'acide bromhydrique, soit en quantité juste suffisante pour libérer le brome nécessaire à la formation du dérivé *monobromé*.

L'attaque de l'acide paraoxybenzoïque mis en œuvre ne fut pas totale; après 24 heures, une petite quantité de cet acide restait facilement reconnaissable au fond du récipient utilisé; nous l'avons séparé, par décantation, du produit de la réaction qui fut ensuite purifié par l'eau bouillante; une certaine quantité du produit brut y fut insoluble.

Ayant constaté la fusion à 268° de cette partie insoluble nous avons procédé au dosage de brome suivant :

Dosage du brome :

Matière	0 gr. 185
NO ₃ Ag N/10	9 cc. 4
Br % trouvé	40,55
— calculé	36,83 pour C ⁶ H ³ Br. COOH. OH
— —	54,05 pour C ⁶ H ² Br ² . COOH. OH

Ce pourcentage de brome intermédiaire entre ceux correspondant aux dérivés mono et dibromés, indique qu'il s'est formé en même temps que le dérivé monobromé, un peu de dérivé dibromé et que ce dernier, bien que moins soluble que le précédent, en a cependant été souillé, la quantité d'eau bouillante employée lors de l'essai de purification, n'ayant pas été suffisante pour dissoudre totalement l'acide monosubstitué formé.

D'autre part, la solution bouillante laissa cristalliser en petits prismes légèrement colorés ce dérivé monobromé, ainsi que le prouve le dosage de brome suivant :

Dosage du brome :

Matière	0 gr. 30
NO ³ Ag N/10	11 cc.
Br % trouvé	37,00
— calculé	36,83 pour C ⁶ H ³ Br. COOH. OH

Ce corps fond au bloc de Maquenne à 177°, chiffre supérieur à celui indiqué pour le dérivé 3 monobromé.

Nous avons également procédé au dosage de l'eau de cristallisation suivant :

Dosage de l'eau de cristallisation :

Matière	0 gr. 218
Perte à 100°	0 gr. 018
c. à d. H ² O % calculé	7,65 pour C ⁶ H ³ Br. COOH. OH, 1 H ² O
— trouvé.	8,25

Le rendement en corps brut (10 grs) fut de 90 %, mais ce corps brut renfermant une faible quantité de dérivé dibromé, le rendement en dérivé monobromé pur, tout en restant satisfaisant, en fut d'autant abaissé, surtout si l'on ajoute à ce facteur, les pertes par solution, ce dérivé étant relativement assez soluble dans l'eau, même à 15°.

Le point de fusion de ce dérivé, cristallisé, de l'eau, de l'alcool ou de l'éther, fut toujours trouvé : F : 177°, supérieur à celui indiqué pour le dérivé 3 monobromé, par Paal (F : 148°), ou par Commanducci et Marcello (F : 155°).

Une telle différence ne paraît pas avoir pour cause une erreur commise dans la détermination du point de fusion et il semble plus vraisemblable de croire que nous avons préparé un dérivé isomère de celui

obtenu par ces auteurs, dérivé non signalé par les auteurs classiques.

Nous avons de même mis en préparation le dérivé *dibromé* en faisant usage de quantités de réactifs doubles des précédentes, pour une même quantité d'acide paraoxybenzoïque.

Après 24 heures, nous avons recueilli une masse cristalline rose chair commençant à fondre à une température inférieure à 200° et qui à 232° était complètement volatilisée sans que nous ayons pu en observer la fusion nette.

Un dosage de brome donna un pourcentage de brome de 40 % tandis que le dérivé dibromé en renferme 54 %.

Deux autres essais comportant un excès d'acide bromhydrique (8 cc, — 14 cc.) alors que nous ramenions la quantité d'eau oxygénée à un chiffre voisin du théorique (60 cc.) nous ont donné des produits bruts (9 grs, 20, — 10 grs) qui étaient des mélanges des deux dérivés mono et disubstitués.

Dans un dernier essai, nous avons par un excès de réactifs provoqué un dégagement de brome, que nous avons exactement absorbé à l'aide d'acide paraoxybenzoïque ajouté petit à petit jusqu'à décoloration du milieu.

Les proportions suivantes nous ont donné les meilleurs résultats :

Acide paraoxybenzoïque	14 gr.
Eau oxygénée	250 cc.
(quantité théoriquement suffisante.	100 cc.)
Acide bromhydrique	25 cc.
(quantité théoriquement suffisante.	43 cc,2)

Nous avons, le lendemain, recueilli une masse cristalline rose chair qui fut difficile à dessécher à l'air libre et pesait pour cette raison un poids supérieur à celui correspondant au rendement théorique.

Un essai de purification par l'eau bouillante donna deux parties solubles et insolubles identiques (même point de fusion : $F : 268^{\circ}$ par chauffage progressif ou par fusion instantanée; même titrage alcalimétrique).

Il était vraisemblable, que nous avons obtenu, cette fois, l'acide dibromoparaoxybenzoïque, pur, de premier jet. Nous avons alors dosé le brome dans une partie de ce produit préalablement desséchée à l'étuve :

Dosage du brome :

Matière	0 gr. 317
NO_3Ag N/10	26 cc. 3
Br. % calculé	54,05 pour $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2$, COOH , OH
— trouvé	52,14

Ce taux de brome étant un peu faible et ayant d'autre part constaté la difficulté qui existait à dessécher complètement ce composé, nous en avons prélevé un autre échantillon que nous avons laissé plusieurs jours à l'étuve et que nous avons ensuite soumis au vide sulfurique jusqu'au moment du dosage de brome qui donna les résultats suivants :

Dosage du brome :

Matière	0 gr. 285
NO_3Ag N/10	19 cc. 5
Br. % calculé	54,05 pour $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2$, COOH , OH
— trouvé	54,73

Ce second dosage confirmait en quelque sorte le premier.

DEUXIÈME PARTIE

A. — Titrage alcalimétrique des dérivés obtenus

ASTRUC et IMBERT ⁽¹⁾ ont étudié le titrage alcalimétrique en présence de différents indicateurs : Bleu Poirrier, Phénolphtaleine et Hélianthine A d'un certain nombre de composés organiques, en particulier des acides monobasiques halogénés et des acides monobasiques à fonction phénol.

Plus tard, ASTRUC ⁽³⁾ signala dans sa thèse de pharmacien supérieur le renforcement considérable apporté à l'acidité de titration par l'introduction dans la molécule d'un acide organique, d'un atome de chlore ou de brome ou de tout autre élément électro-négatif : l'OH phénolique, par exemple.

LELLMANN ⁽²⁾ avait, d'autre part, remarqué l'influence manifeste qu'a l'isomérisie de position, sur l'énergie des bases et des acides, et ses travaux avaient pour sujet les trois oxybenzoates de sodium isomères.

(1) Astruc et Imbert. *C. R. Acad. Sc.*, t. 130, p. 35.

(2) Lellmann. *D. Ch. G.*, t. 22, p. 2101.

Ces mêmes acides oxybenzoïques ont permis à M. MASSOL (3) de démontrer que l'influence de OH est considérable en position ortho par rapport à COOH, plus faible en méta et para, d'où il résulte que la variation de l'énergie chimique n'est pas due seulement à l'augmentation du poids moléculaire, mais que la position elle-même des éléments électronégatifs entre en ligne de compte.

Dans les conclusions de son travail, le Professeur ASTRUC souligne plus spécialement que la présence, dans la molécule, d'un élément électronégatif tel que Cl, Br, OH augmente fortement l'énergie de la fonction acide et peut dans certains cas permettre le titrage en présence d'hélianthine. Dans ces conditions, les acides orthochloro et orthooxybenzoïques sont monobasiques. Mais la phtaléine, la teinture de tournesol, accusent une basicité dépendant essentiellement de la présence des carboxyles.

Le bleu Poirrier ne peut être employé que pour les acides phénols dont la fonction phénolique se trouve située en para, le virage se produit alors après addition de deux molécules d'alcali pour une molécule d'acide.

Avant de donner quelques résultats du titrage alcalimétrique des dérivés obtenus, nous tenons à insister sur le fait que nous n'avons pas cherché à faire des mesures minutieuses, mais que nous avons eu en vue l'utilisation de ce titrage en présence d'indicateurs souvent usités, pour la détermination du nombre d'atomes d'halogène substitués au cours de nos

(3) Massol. *Bull. Soc. Chim.* (3), t. 19, p. 249.

différents essais : en un mot, nous avons, pour un composé déterminé, attaché à son titrage en présence d'un indicateur simple donné, la valeur d'une « constante » de ce corps, au même titre que son point de fusion, par exemple.

Nous avons toujours opéré le titrage par la soude décimale versée goutte à goutte dans une solution de 0 gr. 20 de composé dans l'alcool éthylique à 95 c. de réaction neutre.

Le premier indicateur employé fut la *phtaléine*.

Elle nous donna pour l'acide orthoxybenzoïque et ses dérivés halogénés des chiffres suffisamment voisins des chiffres théoriques, calculés en ne tenant compte que de l'augmentation du poids moléculaire, produite par l'introduction des éléments substituants.

Acide orthoxybenzoïque	{	calculé	14 cc. 5
		trouvé	14 cc. 5
Dérivé monochloré	{	calculé	11 cc. 6
		trouvé	11 cc. 4
— dichloré	{	calculé	9 cc. 6
		trouvé	9 cc. 8
— monobromé	{	calculé	9 cc. 2
		trouvé	9 cc. 1
— dibromé	{	calculé	6 cc. 7
		trouvé	6 cc. 6

Pour l'acide paraoxybenzoïque et ses dérivés halogénés, nous n'avons pas pu employer la *phtaléine*; en présence de cet indicateur, le virage ne se produit que pour un excès de soude décimale, excès qui n'atteint cependant pas le double du volume calculé (par exemple, pour le dérivé monobromé, calculé :

9 cc. 2; trouvé : 13 cc. 5. — Pour le dérivé dibromé, calculé : 6 cc. 7; trouvé : 12 cc.).

Le titrage en présence de *teinture de tournesol* nous donna pour cet acide et ses dérivés les chiffres assez satisfaisants que voici :

Acide paraoxybenzoïque	{	calculé	14 cc. 5
		trouvé	14 cc. 8
Dérivé monochloré	{	calculé	11 cc. 6
		trouvé	11 cc. 6
— dichloré	{	calculé	9 cc. 6
		trouvé	9 cc. 8
— monobromé	{	calculé	9 cc. 2
		trouvé	9 cc. 4
— dibromé	{	calculé	6 cc. 7
		trouvé	7 cc. 4

L'acide métaoxybenzoïque titré en présence de phtaléine ou de *teinture de tournesol* exige des volumes de soude décinormale voisins de ceux calculés (trouvé respectivement : 14 cc. 9 et 14 cc. 6; calculé : 14 cc. 5). Il n'est pas acide à l'*hélianthine*.

Son dérivé tribromé, au contraire, se titre exactement en présence de cet indicateur (calculé : 5 cc. 2; trouvé : 5 cc.).

En présence de phtaléine, il exige un volume de soude décinormale sensiblement double de celui calculé (10 cc. 7).

En présence de *teinture de tournesol*, le résultat est peu intéressant (7 cc. 6).

B. — Toxicité des acides orthoxybenzoïques halogénés

Pour étudier la toxicité des différents acides orthoxybenzoïques halogénés, nous avons utilisé des cobayes pesant environ 500 grs.

La voie d'introduction choisie fut la voie sous-cutanée, par injection sous la peau des flancs; la dose injectée fut de 0 gr. 50; soit 1 gramme de produit par kilogramme d'animal.

Aux acides eux-mêmes, trop peu solubles, nous avons substitué des solutions au 1/20^e de leurs sels de sodium préparés par neutralisation exacte en présence de phénolphtaléine. Pour le dibromoortho-oxybenzoate de sodium nous avons été obligés de laisser une goutte de soude en excès, ce sel n'étant bien soluble que dans ces conditions. Pour tous les autres composés, nous sommes revenus à la neutralité à l'aide d'une goutte d'acide chlorhydrique.

Tous les composés injectés, donnant avec le perchlorure de fer la même coloration violette que l'acide salicylique, furent recherchés dans l'urine, le sang ou le liquide céphalorachidien de la façon suivante : Le liquide utilisé, acidulé par l'acide sulfurique, fut agité avec de l'éther et le résidu éthéré agité à son tour avec une solution aqueuse de perchlorure de fer.

Voici les résultats que nous avons observés :

1^o Cobaye ayant reçu 0 gr. 50 d'orthoxybenzoate de

sodium. — L'animal ne manifeste aucun trouble, à aucun moment, et est gardé vivant pendant plusieurs jours.

Dans l'urine recueillie dix minutes après l'injection, on ne trouve pas encore d'acide salicylique.

Une heure après, une nouvelle émission d'urine se colore au contraire en violet intense par le perchlorure de fer.

2° *Cobaye ayant reçu 0 gr. 50 de monochloroorthoxybenzoate de sodium*. — Peu de temps après l'injection, la respiration et le cœur de l'animal s'accélèrent; dès la fin de la première heure, il présente de violents tremblements et meurt.

L'urine recueillie dix minutes après l'injection ne se colore pas par le perchlorure de fer.

Aussitôt après la mort, l'animal est autopsié; on ne remarque à l'examen rien d'anormal.

L'urine prélevée dans la vessie ne se colore pas par le perchlorure de fer.

3° *Cobaye ayant reçu 0 gr. 50 de monobromoorthoxybenzoate de sodium*. — Dans la première heure qui suit l'injection, l'animal reste abattu, le cœur s'accélère, puis survient, dans la deuxième heure, une phase d'excitation très marquée : l'animal projette violemment sa tête en l'air, se renverse successivement sur chaque flanc et meurt au bout de deux heures.

L'urine, prélevée dans la vessie aussitôt après la mort, donne une réaction négative au perchlorure de fer.

4° *Cobaye ayant reçu 0 gr. 50 de dichloroorthoxybenzoate de sodium.* — Nous observons les mêmes phénomènes que dans les deux cas précédents, mais d'une intensité moindre. La mort survient après huit heures.

Nous n'avons pu retrouver le composé injecté ni dans l'urine prélevée dans la vessie, ni dans le sang, ni dans le liquide céphalorachidien.

5° *Cobaye ayant reçu 0 gr. 50 de dibromoorthoxybenzoate de sodium.* — Deux à trois heures après l'injection, l'animal commence à présenter des symptômes d'intoxication; la respiration se fait difficile, puis de violents tremblements agitent l'animal qui a des mouvements désordonnés de ses pattes et la mort survient dans la quatrième heure.

L'urine de la vessie ne se colore pas en violet par le perchlorure de fer; par contre, la recherche effectuée sur un centimètre cube de sang prélevé aussitôt après la mort est fortement positive.

De ces essais nous pouvons conclure que le remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène de l'acide salicylique par le chlore ou le brome confère à la molécule une toxicité qu'elle n'avait pas.

Les quatre dérivés, mono ou dichlorés, mono ou dibromés, ont donné lieu à des intoxications sensiblement comparables. La rapidité seule diffère. Elle semble être en rapport direct avec la solubilité du composé dont dépend dans l'organisme la vitesse de diffusibilité de ce même composé.

C. — Acides oxybenzoïques halogénés et lumière de Wood

La fluorescence des trois acides oxybenzoïques et de leurs sels de sodium en solution au 1/10^e a été étudiée par MM. BAYLE et FABRE (1) et (2). Voici les résultats de leurs travaux :

	<i>Couleur</i>
Acide orthoxybenzoïque	violet lavé de blanc
Acide métaoxybenzoïque	violet lavé de blanc
Acide paraoxybenzoïque	bleu violacé
Orthoxybenzoate de soude	violet
Métaoxybenzoate de soude	violet foncé
Paraoxybenzoate de soude	bleu violacé

Grâce à la lampe spéciale que possède le laboratoire d'histologie de la Faculté de Médecine et Pharmacie de Lyon et qui fut fort obligeamment mise à notre disposition par M. le Professeur Policard, nous avons pu étendre l'étude précédente aux dérivés halogénés que nous avons préparés.

Avant de donner les résultats obtenus, voici les caractéristiques de la source de radiations utilisée : Lampe en quartz Georges, modèle Gallois (arc au mercure dans l'argon) dont la lumière est filtrée à

(1) Bayle et Fabre. Application des phénomènes de fluorescence à l'identification de divers médicaments. *Journ. Ph. Ch.* (7), t. 29, p. 535.

(2) Bayle, Fabre et George. Chimie et Industrie, vol. 17, n° 2, février 1927. *Revue de Chimie analytique*, p. 179-200.

travers deux plaques de verre au nickel, type Pyrex.

Cette lampe donne la radiation de longueur d'onde 3.650 U. A. accompagnée de petites quantités de radiations moins intenses (3.340 et 4.040 U. A.).

Nous avons soumis à la radiation de la lampe à mercure, d'une part, les différents acides oxybenzoïques halogénés eux-mêmes; d'autre part, des solutions au 1/20^e des sels de sodium de ces acides.

Tous ces corps sont nettement fluorescents avec une teinte et une intensité variables.

Le tableau suivant indique la couleur observée :

		<i>Couleur</i>
1° Acide orthoxybenzoïque	monochloré	violet
—	dichloré...	blanc violacé
—	monobromé	jaune
—	dibromé...	jaune foncé
Acide métaoxybenzoïque	tribromé...	jaune
Acide paraoxybenzoïque	monochloré	légèrement violet
—	dichloré...	jaune clair
—	monobromé	blanc lavé de violet
—	dibromé...	rouge brun

2° Solutions au 1/20 de leurs sels de sodium :

		<i>Couleur</i>
Orthoxybenzoate de Na	monochloré	blanc lavé de violet
—	dichloré...	bleu violacé
—	monobromé	violet
—	dibromé...	violet opaque
Métaoxybenzoate de Na	tribromé...	bleu lavé de blanc
Paraoxybenzoate de Na	monochloré.	—
—	dichloré...	—
—	monobromé	vert lavé de blanc
—	dibromé...	légèrement bleu

Comme on le voit, la fluorescence des solutions de sels de sodium des différents acides oxybenzoïques halogénés n'est pas en relation d'une façon nette avec la nature et le nombre des substituants et avec l'isomérisie de position. Il n'en est pas de même pour les acides eux-mêmes; la fluorescence est pour eux un moyen d'identification facile.

Pour l'*acide orthoxybenzoïque* d'abord; si le chlore n'apporte pas de changement notable dans les phénomènes de fluorescence, le brome, au contraire, la fait passer du violet au jaune, avec même une intensité dans le jaune variant dans le même sens que le nombre des atomes de brome substitués.

Pour l'*acide métaoxybenzoïque*, la même relation existe entre l'acide lui-même et son dérivé tribromé.

Enfin, pour l'*acide paraoxybenzoïque*, le dérivé monochloré se colore comme l'acide lui-même en violet, mais le dérivé dichloré paraît jaune, le monobromé presque blanc, tandis que le dibromé prend une teinte rouge-brun analogue à celle du chocolat.

CONCLUSIONS

I. — Les acides ortho, méta et paraoxybenzoïques peuvent donner des dérivés chlorés et bromés, lorsqu'on les traite par l'hydracide correspondant et l'eau oxygénée officinale, ou le perhydrol.

II. — L'acide métaoxybenzoïque, dans toutes les conditions expérimentales, fixe trois atomes de chlore ou de brome, alors que les acides ortho et paraoxybenzoïques peuvent donner des dérivés mono ou dihalogénés.

III. — Les rendements en produit pur sont assez variables, mais peuvent atteindre des taux intéressants et parfois théoriques, comme dans le cas de l'acide dibromoorthoxybenzoïque.

IV. — Les acides halogénés réagissent avec des intensités différentes sur les réactifs indicateurs, et leur dosage alcalimétrique n'est exact qu'en présence d'un indicateur approprié pour chacun d'eux.

V. — L'acide orthoxybenzoïque halogéné est plus toxique que l'acide salicylique. La rapidité de l'intoxication semble être en relation avec la solubilité des dérivés halogénés eux-mêmes.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, A. LEULIER.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Mars 1927.

LE RECTEUR. PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ALESSI. — Sur l'acide paraoxybenzoïque dibromé. *Bull. Soc. Chim. An.* 1887. Série nouvelle, t. 47, p. 62. D'après *Gaz. Chim. Ital.*, t. 15, p. 242.
- (2) AUWERS. — Sur quelques dérivés des acides paraoxybenzoïques et anisiques. *Bull. Soc. Chim. An.* 1897 (3), t. 18, p. 1.084. D'après *D. Ch. G.*, t. 30, p. 1.473.
- (3) ASTRUC. — Alcalimétrie et acidimétrie dans la série organique. (*Th. Pharm. sup. Montpellier*, 1900).
- (4) BALBIANO. — Sur la distillation sèche du dibromoanisate de sodium. *Bull. Soc. Chim. An.* 1884, série nouvelle, t. 41, p. 86, d'après *Gaz. Chim. Ital.*, t. 13, p. 65.
- (5) BAYLE et FABRE. — Application des phénomènes de fluorescence à l'identification de divers médicaments. *Journ. Pharm. Ch.* (7), t. 29, p. 535.
- (6) BEILSTEIN. — Sur l'acide chlorosalicylique. *Bull. Soc. Chim. An.* 1876, série nouvelle, t. 25, p. 130, d'après *D. Ch. G.*, t. 8, p. 816.
- (7) BERTOZZI. — *Gaz. Chim. Ital.*, t. 29, p. 39.
- (8) BEYER. — Nitration, chloruration et bromuration de l'acide m. oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim. An.* 1922 (4), t. 32, d'après *Rec. Tr. Ch. P. B.*, t. 40, p. 621-632.
- (9) BILTZ. — Sur l'aldéhyde m. chloro p. oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim. An.* 1905 (3), t. 34, p. 469, d'après *D. Ch. G. An.* 1904, t. 37, p. 4.031.

- (10) BILTZ et STEPF. — Sur la chloruration de l'aldéhyde salicylique. *Bull. Soc. Chim. An.* 1905 (3), t. 34, p. 468, d'après *D. Ch. G. An.* 1904, t. 37, p. 4.031.
- (11) BULLMANN et RIMBERT. — Sur l'action de l'acide hypobromeux en solution aqueuse sur le phénol et quelques dérivés du phénol. *Bull. Soc. Chim. An.* 1923 (4), t. 33.
- (12) CLAUS et RIEMANN. — Sur le dichloroparacrésol et le dichloroorthocrésol. *Bull. Soc. Chim. An.* 1884, série nouvelle, t. 42, p. 276, d'après *D. Ch. G.*, t. 16, p. 1.598.
- (13) COMMANDUCCI et MARCELLO. — Sur les dérivés bromés de l'acide p. oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim. An.* 1904 (3), t. 32, p. 682, d'après *Gaz. Chim. Ital. An.* 1902, t. 32 (1), p. 68.
- (14) COPPADORO. — Action du brome sur l'acide m. oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim. An.* 1903 (3), t. 30, p. 607, et *Gaz. Chim. Ital. An.* 1902 (2), t. 32, p. 322-340.
- (15) DAHNER. — Action de l'acide azoteux sur quelques phénols bromés. *Bull. Soc. Chim. An.* 1905 (3), t. 34, p. 1.477, d'après *Lieb. Ann. Ch. An.* 1904, t. 333, p. 346-370.
- (16) DATTE et MITTER. — Le remplacement des groupements sulfoniques par le chlore et la préparation des dérivés chlorés organiques. *Bull. Soc. Chim. An.* 1920 (4), t. 28, d'après *Am. Ch. Soc.*, t. 41, p. 2.028-2.038.
- (17) FREER. — Quelques réactions des éthers acétylacétiques et salicyliques. *Bull. Soc. Chim. An.* 1893 (3), t. 10, p. 815, d'après *Journ. f. Prakt. Ch.*, t. 47, p. 236.
- (18) HAHLE. — Brevet allemand N° 60.637. Kl. 12. An. 1891. *Friedlaender*, t. 3, p. 846.
- (19) HASSE. — Action du tétrachlorure de carbone sur les phénols substitués en solution alcaline. *Bull. Soc. Chim. An.* 1878, série nouvelle, t. 30, p. 295, d'après *D. Ch. G.*, t. 10, p. 2.185.
- (20) HECHT. — Acide dichlorosalicylique. *Bull. Soc. Chim. An.* 1891 (3), t. 6, p. 61, d'après *Am. Chem. Journ.*, t. 12, p. 502.

- (21) HENRY. — Sur quelques combinaisons salicyliques. *Bull. Soc. Chim.* An. 1870, série nouvelle, t. 13, p. 175, d'après *D. Ch. G.*, t. 2, p. 274.
- (22) HEWITT, KENNER et SILK. — La bromuration des phénols. *Bull. Soc. Chim.* An. 1905 (3), t. 34, p. 403, d'après *Chem. Soc.* An. 1904, t. 85, p. 1.225.
- (23) HERZIG. — *Monatshefte für Chemie.* An. 1898, t. 19, p. 92.
- (24) HEYDEN. — Brevet allemand N° 69.116. An. 1892. *Friedlaender*, t. 3.
- (25) HUEBNER et BRENNEN. — Recherches sur le phénol. *Bull. Soc. Chim.* An. 1873, série nouvelle, t. 20, d'après *D. Ch. G.* An. 1873, t. 6, p. 170.
- (26) HUEBNER et HEINZERLING. — Sur quelques acides salicyliques bromés. *Bull. Soc. Chim.* An. 1872, série nouvelle, t. 18, d'après *Zeits. für Ch.*, t. 7 (2), p. 709.
- (27) KRAUSE. — Sur quelques dérivés de la m. oxybenzal-déhyde et sur leurs produits de transformation. *Bull. Soc. Chim.* An. 1899 (3), t. 22, p. 287, d'après *D. Ch. G.* An. 1899, t. 32, p. 123.
- (28) LASSAR, COHN et SCHUTZE. — Action des hypohalogénites de potasse sur la solution de salicylate dipotassique. *Bull. Soc. Chim.* An. 1906 (3), t. 36, p. 471.
- (29) LELLMANN et GROTHMANN. — Sur quelques dérivés de l'acide salicylique. *Bull. Soc. Chim.* An. 1886, série nouvelle, t. 45, p. 478, d'après *D. Ch. G.*, t. 17, page 2.724.
- (30) LEULIER (A.). — *Thèse de Lyon*, 1923.
LEULIER (A.), — Sur quelques dérivés chlorés et bromés obtenus à l'aide du mélange des hydracides correspondants et de l'eau oxygénée. *Bull. Soc. Chim.* An. 1924 (4), t. 35, p. 1.325.
LEULIER (A.). — Bromuration des paranitrophénols. *Bull. Soc. Chim.* An. 1926, N° 1.
- (31) LOESSNER. — Action du pentachlorure d'antimoine sur quelques combinaisons organiques. *Bull. Soc. Chim.* An. 1877, série nouvelle, t. 27, p. 116, d'après *Journ. für Prakt. Ch.*, t. 13, p. 418.

- (32) LOESSNER et ZINCKE. — *Lieb. An. Ch.*, t. 261, p. 250.
- (33) MARTINI. — Sur la constitution du dichloro o. crésyloï. *Bull. Soc. Chim. An.* 1900 (3), t. 24, et *Gaz. Chim. Ital.*, t. 29 (2), p. 60.
- (34) MAZZARRA. — Action du chlorure de sulfuryle sur le 3 oxybenzoate d'éthyle. *Bull. Soc. Chim. An.* 1900 (3), t. 24, p. 428, d'après *Gaz. Chim. Ital.*, t. 29 (1), p. 371.
- (35) MAZZARA et BERTOZZI. — Sur les acides 2 chloro 3 oxybenzoïque et 2-6 dichloro 3 oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim.* An. 1901 (3), t. 26, p. 543, d'après *Gaz. Chim. Ital. An.* 1900 (2), t. 30, p. 84-94.
- (36) MEHRING et ANSCHUTZ. — Sur l'action des tri et pentachlorures de phosphore sur les acides o. phénolcarboniques substitués. *Bull. Soc. Chim. An.* 1907 (4), t. 2, p. 300, d'après *Lieb. An. Ch. An.* 1906, t. 346, p. 286-381.
- (37) MERCK. — Brevets allemands, N^{os} 71.260 et 74.493. *Friedlaender*, t. 3, An. 1892.
- (38) MINAEFF et RIPPERT. — Sur les dérivés de l'anthracoumarine. *Bull. Soc. Chim. An.* 1922 (4), t. 32, d'après *Mon. f. Ch.*, t. 42, p. 73-83.
- (39) MINAEFF et RIPPERT. — Méthodes de préparation de l'acide oxy 3 chloro 6 oxybenzoïque. *Bull. Soc. Chim. An.* 1924 (4), t. 36, d'après *J. Soc. Chim. Russe. An.* 1923, t. 54, p. 673-679.
- (40) PAAL. — Sur la paraoxybenzaldéhyde. *Bull. Soc. Chim. An.* 1896 (3), t. 16, p. 135, d'après *D. Ch. G.*, t. 28, p. 2.407.
- (41) PAAL et KROMSCHRODER. — Sur quelques dérivés de la m. dibromo p. oxybenzaldéhyde. *Bull. Soc. Chim. An.* 1896 (3), t. 16, p. 597, d'après *D., ch. G.*, t. 28, p. 3234.
- (42) PERATONER et CONDORELLI. — Action du chlorure de sulfuryle sur les phénols et leurs éthers. *Bull. Soc. Chim. An.* 1898 (3), t. 20, p. 705, d'après *Gaz. Chim. Ital. An.* 1898 (1), t. 28, p. 212.
- (43) PETERS et SIMONIS. — *Bull. Soc. Chim. An.* 1909 (4), t. 6, p. 657, d'après *D. Ch. G.*, t. 41, p. 830-837.

- (44) PURGOTTI et MONTI. — Sur quelques dérivés nouveaux du salol. *Bull. Soc. Chim. An.* 1903 (3), t. 34, p. 682, d'après *Gaz. Chim. Ital. An.* 1903, t. 34 (1), p. 267.
- (45) ROBERTSON. — Action de l'acide nitrique sur les composés bromophénoliques. *Bull. Soc. Chim. An.* 1903 (3), t. 30, p. 558, d'après *Chem. Soc. An.* 1902, t. 81, p. 1.475-1.485.
- (46) ROBITSEK et ANSCHUTZ. — Sur l'action des tri et pentachlorures de phosphore sur les acides o. phénolcarboniques substitués. *Bull. Soc. Chim. An.* 1907 (4), t. 2, p. 323, d'après *Lieb. An. Ch. An.* 1906, t. 346, p. 286-381.
- (47) SMITH. — Sur un acide dichlorosalicylique et sur quelques dérivés d'un acide monochlorosalicylique. *Bull. Soc. Chim. An.* 1879, série nouvelle, t. 32, p. 654, d'après *D. Ch. G.*, t. 11, p. 1.225.
- (48) TARUGI. — Sur les acides dichlorooxybenzoïques. *Bull. Soc. Chim. An.* 1902 (3), t. 28, p. 800, d'après *Gaz. Chim. Ital. An.* 1900, t. 30 (2), p. 487.
- (49) ULLMANN et KOPETSCHNI. — Sur l'acide dibromo 3-5 anthranilique. *Bull. Soc. Chim. An.* 1911 (4), t. 10, d'après *D. Ch. G.*, t. 44, p. 425-431.
- (50) VARNHOLT. — Synthèse des acides monochlorosalicyliques isomères. *Bull. Soc. Chim. An.* 1888, série nouvelle, t. 49, p. 165, d'après *Journ. Prakt. Ch.* (2), t. 36, p. 16-31.
- (51) WEILL, TRAUN et MARCEL. — Sur la réduction des acides salicyliques substitués. *Bull. Soc. Chim. An.* 1922 (4), t. 32, d'après *D. Ch. G. An.* 1922, t. 55, p. 2.664.
- (52) WERNER. — Sur les substitutions bromées dans la série aromatique. *Bull. Soc. Chim. An.* 1886, série nouvelle, t. 46, p. 276.
- (53) ZINCKE et WALBAUM. — Action du chlore sur les acides monooxybenzoïques. *Bull. Soc. Chim. An.* 1892 (3), t. 8, p. 335, d'après *Lieb. An. Ch.*, t. 261, p. 208-254.

TABLE DES MATIERES

Introduction	7
Préliminaires.....	11

Première Partie

Préparation de quelques dérivés chlorés et bromés des différents acides oxybenzoïques à l'aide du mélange hydracide et eau oxygénée ..	15
1.— Acide orthoxybenzoïque	15
2.— Acide métaoxybenzoïque.....	28
3.— Acide paraoxybenzoïque.....	38

Deuxième Partie

A.— Titrage alcalimétrique des dérivés obtenus	49
B.— Toxicité des acides orthoxybenzoïques halo- généés	53
C.— Acides oxybenzoïques halogénéés et lumière de Wood	56
Conclusions.....	59
Bibliographie.....	61
